

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
23. Januar 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/006443 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 277/00

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA KG; Binger Strasse 173, 55216  
Ingelheim am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07558

(22) Internationales Anmeldedatum:  
6. Juli 2002 (06.07.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 33 665.9 11. Juli 2001 (11.07.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US*): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein  
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): PRIEPKE, Henning  
[DE/DE]; Birkenharder Strasse 11, 88447 Warthausen  
(DE). KAUFFMANN-HEFNER, Iris [DE/DE]; Ölbach-  
strasse 10/1, 88448 Attenweiler (DE). HAUEL, Norbert  
[DE/DE]; Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen (DE).  
DAMM, Klaus [DE/DE]; Hochmannweg 2, 88400 Biber-  
erach (DE). SCHNAPP, Andreas [DE/DE]; Esterbuch 5,  
88400 Biberach (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, THEIR USE AND  
THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: CARBONSÄUREDERIVATE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN  
VERWENDUNG UND HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to the use of carboxylic acid derivatives of general formula (I)  $R_1 - A - B - R_2$ , in which  $R_1$ ,  
 $R_2$ , A and B are defined as per Claim No. 1, and to their isomers and salts, particularly their physiologically compatible salts, which  
have an inhibitory effect on the telomerase. The invention also relates to a method for producing said derivatives, to medicaments  
containing these compounds, and to their use and production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft die Verwendung der Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel  
 $R_1 - A - B - R_2$  (I), in der  $R_1$ ,  $R_2$ , A und B wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren  
physiologisch verträglichen Salze, welche eine Hemmwirkung auf die Telomerase aufweisen, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese  
Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.

WO 03/006443 A2

## WO03006443

Publication Title:

CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, THEIR USE AND THE PRODUCTION THEREOF

Abstract:

Abstract of WO03006443

The invention relates to the use of carboxylic acid derivatives of general formula (I)  $R^1 - A - B - R^2$ , in which  $R^1$ ,  $R^2$ , A and B are defined as per Claim No. 1, and to their isomers and salts, particularly their physiologically compatible salts, which have an inhibitory effect on the telomerase. The invention also relates to a method for producing said derivatives, to medicaments containing these compounds, and to their use and production thereof. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

Carbonsäurederivate, diese Verbindungen enthaltende  
Arzneimittel, deren Verwendung und Herstellung

---

Die letzte Dekade der onkologischen Forschung ermöglichte erstmals ein molekulares Verständnis der an der Tumorentstehung beteiligten regulatorischen Mechanismen. Wie zum Beispiel die Funktion von Onkogenen, Tumor-Suppressorgenen, Wachstumsfaktoren, Rezeptoren, Signal-Transduktionskaskaden, pro- und anti-apoptotischer Gene, bei der Kontrolle von Zellwachstum, Differenzierung, Migration und Zelltod. Diese neuen Erkenntnisse zeigten aber auch, dass Krebs auf molekularer Ebene eine multifaktorielle Krankheit ist, während derer Entstehung Gewebe durch unterschiedliche Mechanismen maligne entarten können. Diese Heterogenität der malignen Zellen wiederum erklärt die klinischen Probleme der Tumorthherapie.

Schon im Jahr 1965 wurde durch Hayflick (Hayflick, Exp. Cell Res. 37, 614-636 (1965)) postuliert, dass die begrenzte proliferative Lebensdauer normaler somatischer Zellen, die replikative Seneszenz, als Tumorsuppressor-Mechanismus fungieren kann. Diese Hypothese wurde durch experimentelle Arbeiten unterstützt, die zeigten, dass das Überkommen der replikativen Seneszenz eine Voraussetzung für die maligne Transformation von Zellen ist (Newbold et., al. in Nature, 299, 633-636 (1989); Newbold and Overell in Nature, 304, 648-651 (1983)).

Jedoch ergab sich erst in den letzten Jahren ein Verständnis der molekularen Mechanismen aufgrund derer somatische Zellen den Zustand der replikativen Seneszenz erreichen.

- 2 -

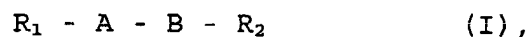
Die Enden eukaryotischer Chromosomen, die Telomere, bestehen aus einfachen repetitiven Sequenzen, deren Integrität essentiell für die Funktion und die Struktur der Chromosomen ist. Jedoch verlieren lineare Chromosomen bei jeder Runde der DNA Replikation eine bestimmte Länge ihrer Telomere, ein Phänomen das von Watson schon 1972 erkannt wurde (Watson in Nature New Biol. 239, 197-201 (1972)). Der kumulative Verlust telomerer DNA über viele Zellteilungen hinweg stellt den Grund des begrenzten replikativen Potentials somatischer Zellen dar, während mehr als 85% aller Tumore des Menschen ein Enzym, die Telomerase, reaktivieren, um den Verlust von Telomeren zu kompensieren und somit immortal werden (siehe Shay und Bacchetti in European Journal of Cancer, 33, 787-791 (1997)).

Die Telomerase des Menschen ist ein Ribonukleoprotein (RNP) das sich aus mindestens einer katalytischen Untereinheit (hTERT), sowie einer RNA (hTR) zusammensetzt. Beide Komponenten wurden molekular kloniert und charakterisiert. Biochemisch ist Telomerase eine reverse Transkriptase, die einen Sequenzabschnitt in hTR als Matrize verwendet, um einen Strang der telomeren DNA zu synthetisieren (Morin in Cell 59, 521-529 (1989)). Methoden, Telomeraseaktivität zu identifizieren, als auch Methoden für die Diagnose und Therapie replikativer Seneszenz und Immortalität durch Modulation der Telomere und Telomerase wurden beschrieben (Morin in Cell 59, 521-529 (1989); Kim et al. in Science 266, 2011-2014 (1994))

Inhibitoren von Telomerase können zur Tumor-Therapie verwendet werden, da somatische Zellen, im Gegensatz zu Tumorzellen, nicht von Telomerase abhängig sind.

- 3 -

Es wurde nun gefunden, dass die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel



deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze, eine Hemmwirkung auf die Telomerase aufweisen.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

$R_1$  eine Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl- $C_{2-4}$ -alkenyl- oder Naphthylgruppe, in denen jeweils die aromatischen Teile durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenylgruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen-, Methylendioxy- oder Ethylendioxybrücke ankondensiert ist,

eine Phenylgruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe ankondensiert ist, die im heteroaromatischen Teil

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom,

- 4 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl- oder Pyronylgruppe, an die jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, wobei in dem vorstehend erwähnten Pyridinring zusätzlich eine Methingruppe in 2- oder 4-Stellung durch eine Hydroxymethingruppe ersetzt sein kann,

A eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Phenylengruppe, in der im aromatischen Teil eine, zwei oder drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte 5-gliedrige Heteroarylengruppe, wobei der heteroaromatische Teil wie vorstehend erwähnt definiert ist,

B eine -HN-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-CS- oder -CS-NH-Gruppe, in denen die -NH-Gruppe jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann, und

R<sub>2</sub> eine durch eine Carboxygruppe substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenylgruppe,

eine durch eine Carboxygruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, in denen jeweils der aromatische Teil durch eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-,

- 5 -

C<sub>1-3</sub>-Alkanoylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkanoylamino- oder Carboxygruppe, durch eine Aminocarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils das Wasserstoffatom der Aminocarbonylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppe ersetzt sein kann, monosubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch eine Carboxygruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 5-gliedrige Heteroarylgruppe wie vorstehend erwähnt definiert ist und

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

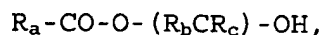
oder eine durch eine Carboxygruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkenylgruppe,

wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen zusätzlich durch einen Rest ersetzt sein können, der in-vivo in eine Carboxygruppe übergeführt wird.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbaren Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein C<sub>3-9</sub>-Cycloalkanol, wobei ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder

- 6 -

4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R<sub>a</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen.

Unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe eine Carboxy-, Hydroxysulfonyl-, Phosphono-, Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-,



- 7 -

Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl- oder R<sub>a</sub>-CO-O-(R<sub>b</sub>CR<sub>c</sub>)-O-CO-Gruppe, in der R<sub>a</sub> bis R<sub>c</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 8 -

R<sub>1</sub> eine Phenylgruppe, die durch ein Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenylvinyl-, Benzothiophenyl- oder Naphthylgruppe,

eine Phenylgruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen-, Methylendioxy- oder Ethylendioxybrücke ankondensiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyridinyl- oder Pyronylgruppe, an die jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist, wobei in dem vorstehend erwähnten Pyridinring zusätzlich eine Methingruppe in 2- oder 4-Stellung durch eine Hydroxymethingruppe ersetzt sein kann,

A eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenylen-, Furanylen-, Thiophenylen-, Thiazolylen-, Imidazolylen-, Thiadiazolylen-, Pyridinylen- oder Pyrimidylengruppe mit der Maßgabe, dass die Verknüpfung mit den benachbarten Resten R<sub>1</sub> und B nicht über die o-Stellung der vorstehend erwähnten Aromaten erfolgt,

B eine -HN-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-CS- oder -CS-NH-Gruppe, in denen die -NH-Gruppe jeweils durch eine Methylgruppe substituiert sein kann, und

R<sub>2</sub> eine durch eine Carboxygruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>4-6</sub>-Cycloalkenylgruppe,

- 9 -

eine durch eine Carboxygruppe substituierte Phenylgruppe, die im Phenylteil durch eine Nitro-, Amino-, Acetylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl- oder Pyrrolidinoaminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch eine Carboxygruppe substituierte Naphthyl-, Furan-, Thiophenyl-, Triazolyl- oder Pyridinylgruppe,

eine Aminocarbonylmethylgruppe oder eine durch eine Carboxygruppe substituierte Methyl- oder 1,2-Dimethylvinylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Hierbei sind insbesondere diejenigen der vorstehend erwähnten Verbindungen der allgemeinen Formel I bevorzugt, in denen jeweils  $R_1$ ,  $R_2$  und A wie vorstehend erwähnt definiert sind und B eine -NH- oder -NH-CO-Gruppe darstellt, wobei die -NH-CO-Gruppe über die -CO-Gruppe mit dem Rest  $R_2$  verknüpft ist,

deren Isomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_1$  eine gegebenenfalls durch ein Chlor-, Brom- oder Iodatom mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 10 -

eine Naphthyl- oder (2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-gruppe,

A eine 1,3-Phenylene-, 2,5-Thiazolylen-, 2,4-Pyridinylen-, 2,6-Pyridinylen- oder 2,4-Pyrimidylengruppe,

B eine -NH- oder -NH-CO-Gruppe darstellt, wobei die -NH-CO-Gruppe über die -CO-Gruppe mit dem Rest R<sub>2</sub> verknüpft ist,

R<sub>2</sub> eine 2-Carboxy-cyclopent-2-enyl-, 2-Carboxy-cyclohex-2-enyl-, 3-Carboxy-thien-2-yl- oder 2-Carboxy-1,2-dimethyl-vinylgruppe oder

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Nitrogruppe monosubstituierte 2-Carboxy-phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure,

(b) 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-cyclopent-1-en-carbonsäure und

(c) 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure

sowie deren Salze.

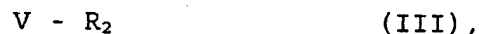
- 11 -

Die Carbonsäureamide der obigen allgemeinen Formel I erhält man beispielsweise nach folgenden an und für sich bekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

$R_1$ ,  $R_2$  und A wie eingangs erwähnt definiert sind, einer der Reste U oder V eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Aminogruppe und der andere der Reste U oder V eine Carboxygruppe bedeuten, oder deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin, wobei die letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

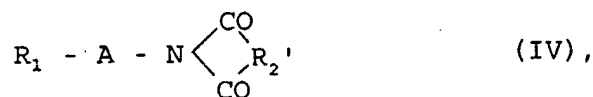
- 12 -

Die Umsetzung kann jedoch auch mit einer freien Säure gegebenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

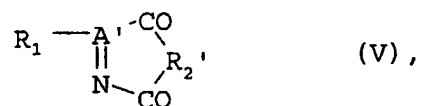
b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert ist, dass die Carboxygruppe des Restes R<sub>2</sub> in 2-Stellung steht, und B eine -NHCO-Gruppe darstellt, wobei die Carbonylgruppe des Restes B mit dem Rest R<sub>2</sub> verbunden ist:

- 13 -

Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel



oder der allgemeinen Formel



in denen

$R_1$  und A wie eingangs erwähnt definiert sind,

$R_2'$  die für  $R_2$  eingangs erwähnten Bedeutungen mit Maßgabe aufweist, dass die von dem Carboxysubstituenten stammende Carbonylgruppe des Restes  $R_2$  in 2-Stellung steht, und

$A'$  die für A eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, dass A ein Stickstoffatom enthält, das mit der Carbonylgruppe verknüpft ist.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $120^\circ\text{C}$ , z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

- 14 -

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe darstellt:



- 15 -

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

$R_1$ ,  $R_2$  und A wie eingangs erwähnt definiert sind, einer der Reste X oder Y eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Aminogruppe und der andere der Reste X oder Y eine Austrittsgruppe wie eine substituierte Sulfonyloxygruppe oder ein Halogenatom, z.B. eine Trifluormethylsulfonyloxygruppe, ein Chlor-, Brom- oder Iodatom, bedeuten.

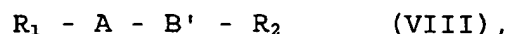
Die Umsetzung wird bei erhöhten Temperaturen zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Toluol oder Xylol, z.B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, und vorzugsweise in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie konzentrierte Salzsäure, 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl/Palladiumacetat, Palladium-tetrakistriphenylphosphin/2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl oder Katalysatoren, wie diese beispielsweise in Angew. Chemie Int. Ed. Engl. 37, 2090 (1998) beschrieben werden, in Gegenwart einer Base wie Cäsiumkarbonat, Natrium- oder Kalium-tert.butylat durchgeführt.

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine gegebenenfalls am Amidstickstoffatom durch eine

- 16 -

C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte -NHCS- oder -CS-NH-Gruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



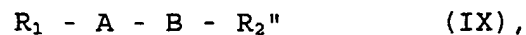
in der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und A wie eingangs erwähnt definiert sind und B' eine gegebenenfalls am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe bedeutet, mit einem schwefeleinführenden Mittel.

Die Umsetzung wird in Gegenwart eines schwefeleinführenden Mittels wie beispielsweise 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid (Lawessons-Reagenz) oder Phosphorpentasulfid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Xylol, 1,2-Dichlorbenzol oder Pyridin bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C, durchgeführt.

e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> die für R<sub>2</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, dass der Carboxysubstituent durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

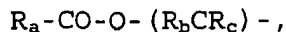
- 17 -

$R_1$ , A und B wie eingangs erwähnt definiert sind und  $R_2$  die für  $R_2$  eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, dass diese durch eine Carboxygruppe substituiert ist, oder dessen Alkalisalz mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder  $C_{3-9}$ -Cycloalkylgruppe, wobei der  $C_{5-8}$ -Cycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, eine  $C_{5-8}$ -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxycarbonyl- oder  $C_{2-6}$ -Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, eine  $C_{4-7}$ -Cycloalkenyl-,  $C_{3-5}$ -Alkenyl-, Phenyl- $C_{3-5}$ -alkenyl-,  $C_{3-5}$ -Alkinyl- oder Phenyl- $C_{3-5}$ -alkinylgruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, eine  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, eine Bicycloalkylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranylgruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel



in der

- 18 -

$R_a$  bis  $R_c$  wie eingangs erwähnt definiert sind,

und Z eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine Hydroxy- oder p-Nitrophenyloxygruppe bedeuten.

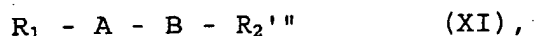
Die Überführung einer Carboxygruppe in eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe wird vorzugsweise durch Veresterung mit einem entsprechenden Alkohol oder durch Alkylierung der Carboxygruppe durchgeführt. Hierbei wird die Veresterung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Salzsäure, Schwefelsäure, Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylaminopyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, und die Alkylierung mit einem entsprechenden Halogenid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer

- 19 -

Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe enthält:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub>, A und B wie eingangs erwähnt definiert sind und R<sub>2</sub>'' die für R<sub>2</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, dass R<sub>2</sub> durch eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert ist, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder Thermolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z.B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, und deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Na-

- 20 -

triumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die Überführung einer tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylgruppe in eine Carboxygruppe kann auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, durchgeführt werden.

Die Überführung einer Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe in eine Carboxygruppe kann auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminogruppe enthält, so kann diese mittels Acy-

- 21 -

lierung in eine entsprechend acylierte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Acylierung kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivieren- den Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methan- sulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phos- phorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexyl- carbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Tri- phenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwi- schen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwi- schen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenen- falls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

- 22 -

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen



zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methyamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XI sind teilweise literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren, wie dies in den Beispielen beschrieben wird, hergestellt werden.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren

und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 stereogenen Zentren auf Grund ihrer physikalisch chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

- 25 -

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze, eine Hemmungswirkung auf die Telomerase auf.

Die Hemmungswirkung der Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I auf die Telomerase wurde wie folgt untersucht:

### Material und Methoden:

1. Herstellung von Kernextrakten aus HeLa Zellen: Die Herstellung von Kernextrakten erfolgte in Anlehnung an Dignam (Dignam et al. in Nucleic Acids Res. 11, 1475-1489 (1983)). Alle Arbeitsschritte wurden bei 4°C durchgeführt, alle Geräte sowie Lösungen waren auf 4°C vorgekühlt. Mindestens  $1 \times 10^9$  in Suspensionskultur wachsende HeLa-S3 Zellen (ATCC Katalognummer CCL-2.2) wurden durch Zentrifugation für 5 Minuten bei 1000 x g geerntet und einmal mit PBS Puffer gewaschen (140 mM KCl; 2.7 mM KCl; 8.1 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ; 1.5 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ). Nach Bestimmen des Zellvolumens wurden die Zellen im 5-fachen Volumen hypotonischen Puffer (10 mM HEPES/KOH, pH 7.8; 10 mM KCl; 1.5 mM  $\text{MgCl}_2$ ) suspendiert und anschließend für 10 Minuten bei 4°C belassen. Nach Zentrifugation für 5 Minuten bei 1000 x g wurde das Zellpellet im 2-fachen Volumen hypotonischen Puffer in Gegenwart von 1 mM DTE und 1 mM PMSF suspendiert und mit einem Dounce-Homogenisator aufgebrochen. Das Homogenat wurde mit 0.1 Volumen 10-fach Salzpuffer (300 mM HEPES/KOH, pH 7.8; 1.4 M KCl; 30 mM  $\text{MgCl}_2$ ) isotonisch eingestellt. Die Zellkerne wurden mittels Zentrifugation von den Bestandteilen des Zytoplasmas abgetrennt und anschließend im 2-fachen Volumen Kernextraktionspuffer (20 mM HEPES/KOH, pH 7.9; 420 mM KCl; 1.5 mM  $\text{MgCl}_2$ ; 0.2 mM EDTA; 0.5 mM DTE; 25% Glyzerin) suspendiert. Die Kerne wurden mit einem Dounce-Homogenisator aufgebrochen und für 30 Minuten bei 4°C unter schwachem Rühren inkubiert. Nicht-lösliche Bestandteile wurden durch Zentrifugation für 30 Minuten bei 10.000 UPM (SS-34 Rotor) abgetrennt. Anschließend wurde der Kernextrakt für 4-5 Stunden gegen Puffer AM-100 (20 mM Tris/HCl, pH 7.9; 100 mM KCl; 0.1 mM EDTA; 0.5 mM DTE; 20% Glyzerin) dialysiert. Die erhaltenen Kernextrakte wurden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -80°C gelagert.

- 27 -

2. Telomerase Test: Die Aktivität von Telomerase in Kernextrakten aus HeLa Zellen wurde in Anlehnung an Morin bestimmt (Morin in Cell 59, 521-529 (1989)). Der Kernextrakt (bis zu 20 µl pro Reaktion) wurde in einem Volumen von 40 µl in Gegenwart von 25 mM Tris/HCl pH 8.2, 1.25 mM dATP, 1.25 mM TTP, 6.35 µM dGTP; 15 µCi  $\alpha$ -<sup>32</sup>P-dGTP (3000 Ci/mmol), 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, 1.25 mM Spermidin, 0.25 U RNasin, sowie 2.5 µM eines Oligonukleotid-Primers (zum Beispiel TEA-fw [CAT ACT GGC GAG CAG AGT T], oder TTA GGG TTA GGG TTA GGG) für 120 Minuten bei 30°C inkubiert (= Telomerasereaktion). Sollte die Inhibitions-konstante potentieller Telomerase-Inhibitoren bestimmt werden, so wurden diese noch zusätzlich jeweils im Konzentrationsbereich von 1 nM bis 100 µM zur Telomerasereaktion zugesetzt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zusatz von 50 µl RNase Stop Puffer (10 mM Tris/HCL, pH 8.0; 20 mM EDTA; 0.1 mg/ml RNase A 100 U/ml RNase T1; 1000 cpm eines  $\alpha$ -<sup>32</sup>P-dGTP markierten, 430 bp DNA-Fragmentes) beendet und für weitere 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Im Reaktionsansatz vorhandene Proteine wurden durch Zusatz von 50 µl Proteinase K Puffer (10 mM Tris/HCL, pH 8.0; 0.5% SDS; 0.3 mg/ml Proteinase K) und einer anschließenden Inkubation für 15 min bei 37°C gespalten. Die DNA wurde durch 2-fache Phenol-Chloroform Extraktion gereinigt und durch Zusatz von 2.4 M Ammoniumacetat; 3 µg tRNA und 750 µl Ethanol gefällt. Anschließend wurde die präzipitierte DNA mit 500 µl 70% Ethanol gewaschen, bei Raumtemperatur getrocknet, in 4 µl Formamid Probenpuffer (80% (V/V) Formamid; 50 mM Tris-Borat, pH 8.3; 1 mM EDTA; 0.1 (w/v) Xylen Cyanol; 0.1% (w/V) Bromphenolblau) aufgenommen und auf einem Sequenzgel (8% Polyacrylamid, 7 M Harnstoff, 1 x TBE Puffer) elektrophoretisch aufgetrennt. Die durch Telomerase in Abwesenheit oder Anwesenheit potentieller Inhibitoren synthetisierte DNA

- 28 -

wurde mittels Phospho-Imager Analyse (Molecular Dynamics) identifiziert und quantifiziert und auf diese Weise die Inhibitor-konzentration ermittelt, die die Telomerase-Aktivität zu 50% inhibiert ( $IC_{50}$ ). Hierbei diente das mit dem RNase Stop Puffer zugesetzte, radioaktiv markierte, DNA Fragment als interne Kontrolle für die Ausbeute.

In der folgenden Tabelle sind beispielhaft die  $IC_{50}$ -Werte einiger Inhibitoren aufgeführt:

Beispiel-Nr.	$IC_{50}$ [ $\mu$ M]
3	< 5
35	< 1
50	< 1

Vorstehend wurden folgende Abkürzungen verwendet:

bp	Basenpaare
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DTE	1,4-Dithioerythrit
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
EDTA	Ethylendiamin-tetraessigsäure
EGTA	Ethylenglykol-bis-(2-aminoethyl)-tetraessigsäure
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-ethansulfonsäure
PMSF	Phenylmethansulfonylfluorid
RNase	Ribonuclease
Rnasin®	Ribonuclease-Inhibitor (Promega GmbH, Mannheim)
tRNA	transfer-Ribonucleinsäure
TTP	Thymidintriphosphat
TRIS	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan
TBE	TRIS-borat-EDTA
UpM	Umdrehungen pro Minute

Auf Grund ihrer biologische Eigenschaften eignen sich die Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch eine erhöhte Telomerase-Aktivität gekennzeichnet sind. Das sind z.B. Tumorerkrankungen wie Karzinome, Sarkome sowie Leukämien einschließlich Haut-

- 30 -

krebs (z.B. Plattenepithelkarzinom, Basaliom,, Melanom), Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Speiseröhrenkarzinom, Kehlkopfkarzinom, Mundhöhlenkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Magenkarzinom, Kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom, Bauchspeicheldrüsenkarzinom Leberkarzinom, Brustkarzinom, Uteruskarzinom, Vaginalkarzinom, Ovarialkarzinom, Prostatakarcinom, Hodenkarzinom, Blasenkarzinom, Nierenkarzinom, Wilms Tumor, Retinoblastom, Astrocytom, Oligodendrogliom, Meningiom, Neuroblastom, Myelom, Medulloblastom, Neurofibrosarkom, Thymom, Osteosarkom, Chondrosarkom, Ewing Sarkom, Fibrosarkom, Histiozytom, Dermatofibrosarkom, Synovialom, Leiomyosarkom, Rhabdomyosarkom, Liposarkom, Hodgkin Lymphom, Non-Hodgkin Lymphom, chronische myeloische Leukämie, chronische lymphatische Leukämie, akute promyelozytische Leukämie, akute lymphoblastische Leukämie und akute myeloische Leukämie.

Außerdem können die Verbindungen auch zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die eine erhöhte Zellteilungsrate bzw. erhöhte Telomerase-Aktivität aufweisen, wie z.B. epidermale Hyperproliferation (Psoriasis), entzündliche Prozesse (Rheumatoide Arthritis), Erkrankungen des Immunsystems etc.

Die Verbindungen sind auch nützlich zur Behandlung von parasitischen Erkrankungen in Mensch und Tier, wie z.B. Wurm- oder Pilzkrankungen sowie Erkrankungen, die durch protozoische Pathogene hervorgerufen werden, wie z.B. Zooflagellata (Trypanosoma, Leishmania, Giardia), Rhizopoda (Entamoeba spec.), Sporozoa (Plasmodium spec., Toxoplasma spec.), Ciliata etc.

Hierzu können die Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in Kombination mit anderen pharmakologisch



- 31 -

wirksamen Verbindungen und Therapieformen, die eine Verminderung der Tumorgroße erzielen, angewendet und in die üblichen galenischen Anwendungsformen eingearbeitet werden. Diese können beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit Bestrahlung, chirurgischen Eingriffen oder anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Paclitaxel, Vinblastin), Zellzyklusinhibitoren (z.B. Flavopyridol), Inhibitoren der Signaltransduktion (z.B. Farnesyltransferase Inhibitoren), mit Nukleinsäure interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Tumorstoffen, Antikörpern etc. verwendet werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Tagesdosis beträgt hierbei 20 bis 600 mg per os oder intravenös, verteilt auf ein bis viermal täglich. Hierzu lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit den oben erwähnten anderen Wirksubstanzen zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

- 32 -

Die nachfolgende Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 12-[4-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäurea. 3-Acetyl-2-chroman-2-on

Ein Gemisch aus 2 g (16.4 mMol) Salicylaldehyd und 2.1 g (16.4 mMol) Acetessigester wird bei 0°C mit 0.1 g Piperidin versetzt und solange bei Raumtemperatur gerührt, bis das Gemisch zu einer festen Masse erstarrt ist. Anschließend wird mit Ethanol verrieben, filtriert und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 2.2 g (70 % der Theorie),

$C_{11}H_8O_3$  (188.18)

Massenspektrum:  $M^+ = 188$

b. 3-(2-Bromacetyl)-chroman-2-on

Eine Lösung aus 2.2 g (11.4 mMol) 3-Acetyl-2-chroman-2-on in 10 ml Chloroform wird mit 0.6 ml (11.4 mMol) Brom in 2 ml Chloroform langsam versetzt und anschließend 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Danach wird im Eisbad abgekühlt, das Produkt abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.4 g (79 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.48 (Kieselgel; Ethylacetat/Cyclohexan = 1:2)

$C_{11}H_7BrO_3$  (267.08)

Massenspektrum:  $M^+ = 266/8$  (Bromisotope)

c. 2-Amino-4-(2-oxo-2H-chroman-3-yl)-thiazol

Zu einer Lösung aus 0.7 g (8.9 mMol) Thioharnstoff in 20 ml Ethanol werden 2.4 g (8.9 mMol) 3-(2-Bromacetyl)-chroman-2-on gegeben. Anschließend wird 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt.

- 34 -

Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt.

Ausbeute: 2.2 g (99 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.21 (Kieselgel; Ethylacetat/Cyclohexan = 1:2)

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (244.27)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 244

d. 2-[4-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

0.1 g (0.4 mMol) 2-Amino-4-(2-oxo-2H-chroman-3-yl)-thiazol und 0.2 g (1.6 mMol) Phthalsäureanhydrid werden in 2 ml Pyridin 3.5 Tage gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Aceton/Wasser (3:1) aufgeschlemmt, das Rohprodukt abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 83 mg (52 % der Theorie),

C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (392.39)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 393

(M-H)<sup>-</sup> = 391

(M-H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup> = 374

Beispiel 2

2-(4-Phenyl-thiazol-2-ylaminocarbonyl)-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-phenyl-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (324.36)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 325

(M-H)<sup>-</sup> = 323

M<sup>+</sup> = 324

Beispiel 32-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

$C_{21}H_{14}N_2O_3S$  (374.42)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 375$

$(M-H)^- = 373$

Beispiel 42-(4-Styryl-thiazol-2-ylaminocarbonyl)-benzoesäurea. 1-Brom-4-phenyl-but-3-en-2-on

5.0 g (34.2 mMol) Benzylidenaceton werden in 200 ml Tetrahydrofuran vorgelegt, portionsweise mit 20.1 g (34.9 mMol) Triphenylphosphinpropionsäurebromid versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Cyclohexan/Ethylacetat (7:1) eluiert wird.

Ausbeute: 4.6 g (59 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.65 (Kieselgel; Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4)

$C_{10}H_9BrO$  (225.09)

Massenspektrum:  $M^+ = 224/26$  (Bromisotope)

b. 2-Amino-4-styryl-thiazol

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Brom-4-phenyl-but-3-en-2-on und Thioharnstoff in Ethanol.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.14 (Kieselgel; Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4)

- 36 -

 $C_{11}H_{10}N_2S$  (202.28)Massenspektrum:  $M^+$  = 202 $(M+H)^+ = 203$ c. 2-(4-Styryl-thiazol-2-ylaminocarbonyl)-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-styryl-thiazol  
und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

 $C_{19}H_{14}N_2O_3S$  (350.40)Massenspektrum:  $M^+$  = 350 $(M-H)^- = 349$

Beispiel 5

3,6-Dichlor-2-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und 3,6-Dichlor-phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

$C_{21}H_{12}Cl_2N_2O_3S$  (443.31)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 441/3/5$  (Chlorisotope)

Beispiel 6

4,5-Dimethoxy-2-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und 4,5-Dimethoxy-phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

$C_{23}H_{18}N_2O_5S$  (434.47)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 433$

$(M-H_2O)^- = 416$

Beispiel 7

2-[4-(Naphthalin-1-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-1-yl)-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

$C_{21}H_{14}N_2O_3S$  (374.42)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 375$

$(M-H)^- = 373$

Beispiel 8

2-[4-(6-Methyl-naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(6-methyl-naphthalin-2-yl)-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

$C_{22}H_{16}N_2O_3S$  (388.45)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 387$

$(M-H_2O)^- = 370$

Beispiel 9

2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylcarbonylamino]-benzoesäure

a. 4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylcarbonsäure-ethylester

0.7 g (2.78 mMol) 2-Brom-1-naphthalin-2-yl-ethanon werden in 7 ml Ethanol vorgelegt, mit 0.4 g (3.06 mMol) Thiooxamidsäure-ethylester versetzt und 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser versetzt und abgesaugt.

Ausbeute: 0.7 g (89 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.55 (Kieselgel; Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4)

$C_{16}H_{13}NO_2S$  (283.35)

Massenspektrum:  $M^+ = 283$

b. 4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-carbonsäure

1.1 g (3.8 mMol) 4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-carbonsäure-ethylester werden in einem Gemisch aus 10 ml Wasser und 8 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und nach Zugabe von 0.8 g (19.4 mMol) Lithiumhydroxid 1.5 Stunden gerührt. Anschließend



- 39 -

wird mit 1N Salzsäure sauer gestellt, das organische Lösungsmittel abdestilliert und der Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 0.6 g (58 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.10 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S (255.30)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 255

c. 4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-carbonsäurechlorid

0.6 g (2.2 mMol) 4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-carbonsäure werden in 4 ml Thionylchlorid suspendiert und nach Zugabe von einem Tropfen Dimethylformamid 45 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das erhaltene Öl ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 0.6 g (100 % der Theorie).

d. 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylcarbonylamino]-benzoesäure

Zu einer Lösung aus 0.3 g (2.2 mMol) Anthranilsäure in 20 ml Tetrahydrofuran und 0.5 ml (3.2 mMol) Triethylamin wird eine Lösung aus 0.6 g (2.2 mMol) 4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-carbonsäurechlorid in 15 ml Tetrahydrofuran getropft. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden gerührt. Anschließend wird eingedampft, der Rückstand in 1N Salzsäure suspendiert und abgesaugt.

Ausbeute: 0.6 g (75 % der Theorie),

C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (374.42)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 374

(M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> = 356

Beispiel 102-(4-Styryl-thiazol-2-ylcarbonylamino)-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 9d aus Anthranilsäure und 4-Styryl-thiazol-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

$C_{19}H_{14}N_2O_3S$  (350.40)

Massenspektrum:  $M^+$  = 350

$(M-H_2O)^- = 332$

Beispiel 112-[4-(Naphthalin-1-yl)-thiazol-2-ylcarbonylamino]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 9d aus Anthranilsäure und 4-(Naphthalin-1-yl)-thiazol-2-carbonsäurechlorid. Das erhaltene Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel chromatographisch (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

$C_{21}H_{14}N_2O_3S$  (374.42)

Massenspektrum:  $M^+$  = 374

$(M-H)^- = 373$

Beispiel 122-[4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin. Das erhaltene Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel chromatographisch (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1) gereinigt.

- 41 -

Ausbeute: 16 % der Theorie,

$C_{19}H_{17}N_3O_4S$  (383.43)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 384$

#### Beispiel 13

2-[4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

$C_{19}H_{16}N_2O_5S$  (384.41)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 383$

#### Beispiel 14

2-[4-(5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylamino-carbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

$C_{21}H_{18}N_2O_3S$  (378.45)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 377$

#### Beispiel 15

2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-thiazol-2-ylamino-carbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

- 42 -

Ausbeute: 38 % der Theorie,

$C_{19}H_{14}N_2O_5S$  (382.40)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 381$

#### Beispiel 16

2-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-  
benzoesäure

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

$C_{18}H_{12}N_2O_5S$  (368.37)

Massenspektrum:  $M^+ = 368$

Beispiel 17

2-[4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(3,4-dimethyl-phenyl)-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

$C_{19}H_{16}N_2O_3S$  (352.41)

Massenspektrum:  $M^+ = 352$

Beispiel 18

2-[5-(Naphthalin-1-yl)-thiophen-2-ylcarbonylamino]-benzoesäure

a. 5-(Naphthalin-1-yl)-thiophen-2-carboxaldehyd

1.2 ml (10.4 mMol) 5-Bromthiophen-2-carboxaldehyd und 0.4 g (0.31 mMol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium werden in 20 ml Dimethoxyethan 15 Minuten gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 2.2 g (12.5 mMol) 1-Naphthylboronsäure in 4 ml Ethanol und 11 ml 2N Natriumcarbonat zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Diethylether verdünnt, die organische Phase abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt, wobei mit Cyclohexan/Ethylacetat (95:5) eluiert wird.

Ausbeute: 2.4 g (95 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.09 (Kieselgel; Cyclohexan)

$C_{15}H_{10}OS$  (238.31)

Massenspektrum:  $M^+ = 238$

b. 5-(Naphthalin-1-yl)-thiophen-2-carbonsäure

2.3 g (9.6 mMol) 5-(Naphthalin-1-yl)-thiophen-2-carboxaldehyd werden in 40 ml Ethanol vorgelegt und nach Zugabe von 8.2 g (48.2 mMol) Silbernitrat in 6 ml Wasser und 2.7 g (48.2 mMol) Kaliumhydroxid in 40 ml Wasser 1 Stunde gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert, die wässrige Phase abgetrennt, mit Salzsäure auf pH 4 gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 1.5 g (61 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.17 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat = 1:2)

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S (254.31)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 254

c. 5-(Naphthalin-1-yl)-thiophen-2-ylcarbonsäurechlorid

Hergestellt analog Beispiel 9c aus 5-(Naphthalin-1-yl)-thiophen-2-carbonsäure und Thionylchlorid unter Zusatz von Dimethylformamid.

Ausbeute: 100 % der Theorie.

d. 2-[5-(Naphthalin-1-yl)-thiophen-2-ylcarbonylamino]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 9d aus 5-(Naphthalin-1-yl-thiophen)-2-carbonsäurechlorid und Anthranilsäure in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S (373.43)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 373

(M-H)<sup>+</sup> = 372

(M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> = 355

Beispiel 192-[5-(Naphthalin-2-yl)-thiophen-2-ylcarbonylamino]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 9d aus 5-Naphthalin-2-yl-thiophen-2-carbonsäurechlorid und Anthranilsäure in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

$C_{22}H_{15}NO_3S$  (373.43)

Massenspektrum:  $M^+$  = 373

$(M-H_2O)^+$  = 355

Beispiel 202-[5-(Naphthalin-2-yl)-furan-2-ylcarbonylamino]-benzoesäurea. 5-Bromfuran-2-carbonsäure-methylester

Eine Lösung aus 3.0 g (15.7 mMol) 5-Bromfuran-2-carbonsäure, 1.9 ml (47.1 mMol) Methanol und 0.5 ml konz. Schwefelsäure in 10 ml Dichlorethan wird 20 Stunden zum Rückfuß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 3.0 g (93 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.71 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1)

$C_8H_5BrO_3$  (205.01)

Massenspektrum:  $(M+Na)^+$  = 227/29 (Bromisotope)

b. 5-(Naphthalin-2-yl)-furan-2-carbonsäure

3.0 g (14.5 mMol) 5-Bromfuran-2-carbonsäure-methylester und 0.5 g (0.43 mMol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium werden in 30 ml Toluol 15 Minuten gerührt. Anschließend werden 2.7 g (15.9 mMol) 2-Naphthylboronsäure in 7 ml Ethanol und 14.5 ml 2N Natriumcarbonat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird

- 46 -

4.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 1N Salzsäure angesäuert, mit Ethylacetat verdünnt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird in 42 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 55 ml Wasser verdünnt und nach Zugabe von 3.0 g (72.5 mMol) Lithiumhydroxid 5 Stunden gerührt. Danach wird mit Salzsäure angesäuert, das Tetrahydrofuran abdestilliert und der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 3.0 g (88 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (238.25)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 239

(M-H)<sup>-</sup> = 237

c. 2-[5-(Naphthalin-2-yl)-furan-2-ylcarbonylamino]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 9c aus 5-(Naphthalin-2-yl)-furan-2-carbonsäure und Thionylchlorid und anschließender Umsetzung analog Beispiel 9d mit Anthranilsäure in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (357.37)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 357

(M-H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup> = 339

(M+H)<sup>+</sup> = 358

(M-H)<sup>-</sup> = 356

Beispiel 21

2-[4-(Naphthalin-2-yl)-1H-imidazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

a. N-[4-(Naphthalin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-acetamid

Ein Gemisch aus 2.4 g (24.1 mMol) 1-Acetyl-guanidin und 2.0 g (8 mMol) 2-Brom-1-(naphthalin-2-yl)-ethanol wird in 28 ml Di-



- 47 -

methyiformamid 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Wasser gewaschen und abfiltriert. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.9 g (47 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9.5:0.5)

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (251.29)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 251

b. 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-1H-imidazol

0.4 g (1.6 mMol) N-[4-(Naphthalin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-acetamid werden in 10 ml Wasser und 10 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 0.2 ml konz. Schwefelsäure 11 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit 1%iger methanolischer Kalilauge der pH-Wert auf 10 eingestellt und eingedampft. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt, wobei mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (10:1:0.1) eluiert wird.

Ausbeute: 0.2 g (51 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> (209.25)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 210

(M-H)<sup>-</sup> = 208

c. 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-1H-imidazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-1H-imidazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (357.37)

Massenspektrum: (M-H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup> = 339

(M-H)<sup>-</sup> = 356

Beispiel 222-[1-Methyl-4-(naphthalin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl-aminocarbo-  
nyl]-benzoesäurea. N-[1-Methyl-4-(naphthalin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-acetamid

0.5 g (2 mMol) N-[4-(Naphthalin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-acetamid, 0.1 ml (2 mMol) Methyliodid und 0.1 g (1 mMol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml Aceton 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach werden nochmals 0.2 ml (4 mMol) Methyliodid zugesetzt und weitere 9 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, die Mutterlauge eingedampft und der Rückstand chromatographisch gereinigt, wobei mit Dichlormethan/Methanol (98:2) eluiert wird.

Ausbeute: 0.1 g (24 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.34 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9.5:0.5)

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (265.32)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 266

(M-H)<sup>-</sup> = 264

b. 2-[1-Methyl-4-(naphthalin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl-aminocarbo-  
nyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 21b aus N-[1-Methyl-4-(naphthalin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-acetamid und konz. Schwefelsäure in Methanol/Wasser und anschließender Umsetzung analog Beispiel 1d mit Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (371.40)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 370

(M-H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup> = 353

Beispiel 23

2-[5-(Naphthalin-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

a. 2-Amino-5-(naphthalin-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol

20 g Polyphosphorsäure werden auf 80 bis 90°C erhitzt, innerhalb von 30 Minuten mit einem Gemisch aus 2 g (11.6 mMol) 2-Naphthylcarbonsäure und 1.1 g (11.6 mMol) Thiosemicarbazid versetzt und danach 4 Stunden bei 90°C gerührt. Anschließend wird abgekühlt, auf Eiswasser gegossen und mit Ammoniak alkalisch gestellt. Das Rohprodukt wird abgesaugt und chromatographisch gereinigt, wobei mit Dichlormethan/Methanol (99:1 bis 95:5) eluiert wird.

Ausbeute: 1.5 g (56 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9.5:0.5)

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S (227.29)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 227

b. 2-[5-(Naphthalin-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-5-(naphthalin-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (375.41)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 374

(M-H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup> = 357

Beispiel 24

2-[4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-thiazol-2-yl-N-methyl-aminocarbonyl]-benzoesäure

- 50 -

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2-Brom-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethanon und N-Methyl-thioharnstoff in Ethanol und anschließender Umsetzung analog Beispiel 1d mit Phthalsäure-anhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (398.44)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 398

(M-H)<sup>-</sup> = 397

#### Beispiel 25

2-[4-(3-Methoxy-naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

##### a. 3-Methoxy-naphthalin-2-carbonsäurechlorid

Hergestellt analog Beispiel 9c aus 3-Methoxy-naphthalin-2-carbonsäure und Thionylchlorid.

Ausbeute: 5.5 g (100 % der Theorie).

##### b. 2-(3-Methoxy-naphthalin-2-carbonyl)-malonsäure-diethylester

0.7 g (30 mMol) Magnesium werden in 0.7 ml Ethanol vorgelegt und solange erwärmt, bis die Reaktionsmischung siedet. Danach werden 20 ml Ether und 4.5 ml (30 mMol) Malonsäurediethylester mit 1.7 ml (30 mMol) Ethanol in 10 ml Ether zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt.

Nach Rühren über Nacht werden 5.5 g (25 mMol) 3-Methoxy-naphthalin-2-carbonsäurechlorid in 50 ml Ether zugetropft, dann wird 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird abgekühlt, 6 g konz. Schwefelsäure in 50 ml Wasser und 80 ml Ether zugesetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Etherphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft.

- 51 -

Ausbeute: 10.3 g (99 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

c. 1-(3-Methoxy-naphthalin-2-yl)-ethanon

Ein Gemisch aus 8.6 g (25 mMol) 2-(3-Methoxy-naphthalin-2-carbonyl)-malonsäure-diethylester, 15 ml Eisessig, 2 ml konz. Schwefelsäure und 10 ml Wasser wird 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen und mit 20%iger Natronlauge alkalisch gestellt. Nach Extraktion mit Ether wird getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 3.3 g (65 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1)

d. 2-Amino-4-(3-methoxy-naphthalin-2-yl)-thiazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 1-(3-Methoxy-naphthalin-2-yl)-ethanon und Brom in Dichlormethan und anschließender Umsetzung analog Beispiel 1c mit Thioharnstoff in Ethanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS (256.33)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 257

e. 2-[4-(3-Methoxy-naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(3-methoxy-naphthalin-2-yl)-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (404.45)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 403

Beispiel 26

2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-yl-N-methyl-aminocarbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Methylamino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

$C_{22}H_{16}N_2O_3S$  (388.45)

Massenspektrum:  $M^+ = 388$

Beispiel 27

2-[4-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

a. 2-Amino-benzaldehyd

14 g (0.16 Mol) Mangan(IV)oxid werden in 100 ml Dichlormethan suspendiert und anschließend mit einer Lösung aus 5 g (0.04 Mol) 2-Amino-benzylalkohol in 100 ml Dichlormethan langsam versetzt. Nach 15 Stunden Rühren werden die anorganischen Salze abgesaugt und die Mutterlauge eingedampft.

Ausbeute: 5 g (100 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan)

b. 3-Acetyl-1H-chinolin-2-on

5 g (0.04 Mol) 2-Amino-benzaldehyd und 30 ml (0.23 Mol) Acetessigsäure-ethylester werden 1.5 Stunden bei 160°C am Wasserabscheider gerührt. Anschließend wird mit Ether verdünnt und das ausgefallene Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 3.4 g (44 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.72 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

c. 2-[4-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-thiazol-2-ylamino-carbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 3-Acetyl-1H-chinolin-2-on und Brom in Ethanol und anschließender Umsetzung analog Beispiel 1c mit Thioharnstoff in Ethanol. Anschließend wird das so erhaltene 2-Amino-4-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-thiazol mit Phthalsäureanhydrid in Pyridin analog Beispiel 1d umgesetzt.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

$C_{20}H_{13}N_3O_4S$  (391.41)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 390$

Beispiel 28

2-[4-(Chinolin-3-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(chinolin-3-yl)-thiazol und Phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

$C_{20}H_{13}N_3O_3S$  (375.41)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 374$

Beispiel 29

3-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-thiophen-2-carbonsäure und

2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-thiophen-3-carbonsäure

Ein Gemisch aus 0.7 g (3.2 mMol) 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und 0.5 g (3.2 mMol) Thieno[2,3-c]furan-4,6-dion wird in 10 ml 1,2-Dichlorbenzol 2 Stunden bei 150°C gerührt. Der

- 54 -

Niederschlag wird abgesaugt und chromatographisch gereinigt, wobei mit Petrolether/Essigester (6:4) eluiert wird.

Ausbeute: 0.2 g (15 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.9 (Kieselgel; Toluol/Ethylacetat/Eisessig = 50:45:5)

0.1 g (0.19 mMol) des so erhaltenen Produkts und 0.6 g (13.6 mMol) Lithiumhydroxid werden in 18 ml Tetrahydrofuran/Wasser (4:5) 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 10 ml 20%ige Kalilauge und 10 ml Methanol zugesetzt und weitere 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt, wobei mit Dichlormethan/Methanol (8:2) eluiert wird.

Ausbeute: 13 mg (18 % der Theorie),

C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (380.45)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 379

### Beispiel 30

4-Brom-2-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure und

5-Brom-2-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und 4-Brom-phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 0.26 g (16 % der Theorie),

C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (453.31)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 451/53 (Bromisotope)

### Beispiel 31

3,4-Difluor-2-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure und



- 55 -

2,3-Difluor-6-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-  
benzoesäure

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und 5,6-Difluor-phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 0.15 g (17 % der Theorie),

$C_{21}H_{12}F_2N_2O_3S$  (410.40)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 409$

#### Beispiel 32

2-Fluor-6-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-  
benzoesäure und

3-Fluor-2-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-  
benzoesäure

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und 4-Fluor-phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 0.66 g (51 % der Theorie),

$C_{21}H_{13}FN_2O_3S$  (392.41)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 391$

#### Beispiel 33

4-Nitro-2-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-  
benzoesäure und

5-Nitro-2-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-  
benzoesäure

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und 4-Nitro-phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 0.38 g (27 % der Theorie),

$C_{21}H_{13}N_3O_5S$  (419.42)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 418$

Beispiel 34

4-Methyl-2-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure und

5-Methyl-2-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und 4-Methyl-phthalsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 0.38 g (30 % der Theorie),

$C_{22}H_{16}N_2O_3S$  (388.45)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 387$

Beispiel 35

2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-cyclopent-1-en-carbonsäure

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und Cyclopenten-1,2-dicarbonsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 8 % der Theorie,

$C_{20}H_{16}N_2O_3S$  (364.43)

Massenspektrum:  $M^+ = 364$

$(M-H)^- = 363$

Beispiel 36

2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-nikotinsäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und Pyridin-2,3-dicarbonsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

$C_{20}H_{13}N_3O_3S$  (375.41)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 374$

#### Beispiel 37

3-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-isonikotinsäure und

4-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-nikotinsäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und Pyridin-3,4-dicarbonsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

$C_{20}H_{13}N_3O_3S$  (375.41)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 374$

#### Beispiel 38

2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-cyclohex-1-en-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und Cyclohexen-1,2-dicarbonsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

$C_{21}H_{18}N_2O_3S$  (378.45)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 377$

#### Beispiel 39

cis-2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-cyclopropan-carbonsäure

- 58 -

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und Cyclopropan-1,2-dicarbonsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

$C_{18}H_{14}N_2O_3S$  (338.38)

Massenspektrum:  $M^+$  = 338

$(M-H)^+$  = 337

#### Beispiel 40

(Z)-2,3-Dimethyl-3-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-yl-aminocarbonyl]-acrylsäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und 2,3-Dimethyl-maleinsäureanhydrid in Pyridin.

Ausbeute: 8 % der Theorie,

$C_{19}H_{16}N_2O_3S$  (352.42)

Massenspektrum:  $(M-H)^+$  = 351

#### Beispiel 41

2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-yl-aminothiocarbonyl]-benzoesäure

1 g (2.57 mMol) 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure-methylester und 0.52 g (1.28 mMol) Lawesons-Reagenz werden in 25 ml Xylol 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt, wobei mit Petrolether/Ethylacetat (8:2) eluiert wird. Der so erhaltene 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminothiocarbonyl]-benzoesäure-methylester wird anschließend analog Beispiel 9b mit Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser verseift.

Ausbeute: 40 mg (6 % der Theorie),

- 59 -

 $C_{21}H_{14}N_2O_2S_2$  (390.49)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 389$ Beispiel 424-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-furan-3-carbonsäurea. 3,4-Furandicarbonsäuredichlorid

1 g (6.4 mMol) 3,4-Furandicarbonsäure werden in 5 ml (68 mMol) Thionylchlorid vorgelegt und nach Zugabe von 1 Tropfen Dimethylformamid 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst.

b. 4-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-furan-3-carbonsäure

1.4 g (6.4 mMol) 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 2.7 ml (19.4 mMol) Triethylamin versetzt. Anschließend wird das gemäß Beispiel a) hergestellte Säurechlorid zugetropft und 25 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt, wobei mit Dichlormethan/Ethanol (98:2) eluiert wird. Anschließend erhält man analog Beispiel 29 ein Festprodukt, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird. Ausbeute: 0.55 g (25 % der Theorie),

 $R_f$ -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1) $C_{19}H_{10}N_2O_3S$  (346.36)Massenspektrum:  $M^+ = 346$ 

0.55 g (1.6 mMol) des so erhaltenen Festproduktes und 10 ml (42.3 mMol) 20%ige Kalilauge werden in 16 ml Methanol 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft, der

- 60 -

Rückstand mit Wasser verdünnt, die unlöslichen Bestandteile abgesaugt, die Mutterlauge mit konz. Salzsäure sauer gestellt und der Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 40 mg (7 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{19}H_{12}N_2O_4S$  (364.38)

Massenspektrum:  $M^+$  = 364

$(M-H)^-$  = 363

### Beispiel 43

#### N-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-yl]-malonsäuremonoamid

##### a. N-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-yl]-malonsäuremonoamid-monomethylester

0.87 g (3.8 mMol) 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und 1 ml (7.2 mMol) Triethylamin werden in 10 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und 0.4 ml (3.7 mMol) Malonsäure-monomethylesterchlorid in 10 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 25-stündigem Rühren wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat/Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.7 g (57 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{17}H_{14}N_2O_3S$  (326.38)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 327

$(M+Na)^+$  = 349

$(M-H)^-$  = 325

##### b. N-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-yl]-malonsäuremonoamid

- 61 -

Hergestellt analog Beispiel 9b aus N-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-yl]-malonsäuremonoamid-monomethylester und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

$C_{16}H_{12}N_2O_3S$  (312.35)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 311$

#### Beispiel 44

3-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-naphthalin-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und Naphthalin[2,3-c]furan-1,3-dion in Pyridin und anschließender Umsetzung analog Beispiel 42b mit 20%iger Kalilauge in Methanol.

Ausbeute: 47 % der Theorie),

$C_{25}H_{16}N_2O_3S$  (424.48)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 423$

#### Beispiel 45

5-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-2H-[1,2,3]-triazol-4-carbonsäure

Hergestellt analog 1d aus 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol und 5-Chlorcarbonyl-2H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-methylester in Tetrahydrofuran und anschließender Verseifung analog Beispiel 9b mit Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

$C_{17}H_{11}N_5O_3S$  (365.37)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 364$

#### Beispiel 46

2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-cyclobut-1-encarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 9b aus 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-cyclobut-1-encarbonsäure-methylester und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

$C_{19}H_{14}N_2O_3S$  (350.399)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 349$

Beispiel 47

1-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-cyclopropan-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 9b aus 1-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-cyclopropan-carbonsäure-ethylester und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

$C_{18}H_{14}N_2O_3S$  (338.388)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 337$

$(M+H)^+ = 339$

Beispiel 48

trans-2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-cyclopentancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 9b aus 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-cyclopentancarbonsäure-methylester und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

$C_{20}H_{18}N_2O_3S$  (366.442)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 365$



- 63 -

$$(M+H)^+ = 367$$

$$(M+Na)^+ = 389$$

Beispiel 492-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylamino]-nikotinsäurea. 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylamino]-nikotinsäure-methylester

Ein Gemisch aus 0.5 g (1.5 mMol) 2-Chlor-nikotinsäure-methylester, 0.3 g (1.9 mMol) 2-Amino-4-(naphthalin-2-yl)-thiazol, 1.3 g (3.99 mMol) Cäsiumcarbonat, 15 mg (0.067 mMol) Palladium(II)acetat und 40 mg (0.064 mMol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl wird in 10 ml Xylol 6 Stunden bei 120°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan/Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt, wobei mit Dichlormethan/Ethanol (99:1) eluiert wird.

Ausbeute: 0.2 g (41 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (361.43)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 362

(M+Na)<sup>+</sup> = 384

b. 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylamino]-nikotinsäure

Hergestellt analog Beispiel 9b aus 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylamino]-nikotinsäure-methylester und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (347.398)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 347

- 64 -

$$(M-H)^- = 346$$

Beispiel 502-[4-(Naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäurea. 2-Chlor-4-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 18a aus 2,4-Dichlor-pyrimidin, 2-Naphthylboronsäure, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium, 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und Natriumcarbonat in Dimethoxyethan.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 6:4)

C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub> (240.69)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 240/242 (Chlorisotope)

(M+H)<sup>+</sup> = 241/243

b. 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure

Ein Gemisch aus 0.2 g (0.83 mMol) 2-Chlor-4-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin und 0.1 g (0.83 mMol) Anthranilsäure wird in 10 ml Ethanol und 0.1 ml konz. Salzsäure 9 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und der Niederschlag abgesaugt. Das so erhaltene Produkt wird analog Beispiel 42b mit 20%iger Kalilauge in Methanol umgesetzt.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (341.373)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 340

Beispiel 512-[6-(Naphthalin-2-yl)-pyridin-2-ylamino]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 9b aus 2-[6-(Naphthalin-2-yl)-pyridin-2-ylamino]-benzoesäure-methylester und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 4 % der Theorie,

$C_{22}H_{16}N_2O_2$  (340.385)

Massenspektrum:  $M^+ = 340$

Beispiel 522-[3-(Naphthalin-2-yl)-phenylamino]-nikotinsäurea. 2-(3-Nitro-phenyl)-naphthalin

Hergestellt analog Beispiel 18a aus 1-Brom-3-nitrobenzol, 2-Naphthylboronsäure, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium, 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und Natriumcarbonat in Dimethoxyethan.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.5 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 9:1)

b. 3-(Naphthalin-2-yl)-anilin

Zu einer Lösung aus 1.6 g (6.4 mMol) 2-(3-Nitro-phenyl)-naphthalin in 25 ml Pyridin werden 4.5 g (25.8 mMol) Natriumdi-thionit in 15 ml Wasser gegeben und 1 Stunde bei 55°C gerührt. Anschließend werden 50 ml halbgesättigte Natriumcarbonatlösung zugegeben und der Niederschlag abgesaugt. Die Mutterlauge wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.8 g (57 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.6 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 5:5)

- 66 -

c. 2-[3-(Naphthalin-2-yl)-phenylamino]-nikotinsäure

Hergestellt analog Beispiel 49a aus 3-(Naphthalin-2-yl)-anilin, 2-Chlor-nikotinsäure-methylester, Cäsiumcarbonat, 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und Palladium(II)acetat in Xylol und anschließender Verseifung des so erhaltenen 2-[3-(Naphthalin-2-yl)-phenylamino]-nikotinsäure-methylester analog Beispiel 9b mit Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

$C_{22}H_{16}N_2O_2$  (340.385)

Massenspektrum:  $M^+$  = 340

$(M-H)^- = 339$

$(M+H)^+ = 341$

Beispiel 532-[3-(Naphthalin-2-yl)-phenylamino]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 49a aus 3-(Naphthalin-2-yl)-anilin, 2-Iod-benzoesäure-methylester, Cäsiumcarbonat, 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und Palladium(II)acetat in Xylol und anschließender Verseifung des so erhaltenen 2-[3-(Naphthalin-2-yl)-phenylamino]-benzoesäure-methylester analog Beispiel 9b mit Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

$C_{23}H_{17}NO_2$  (339.397)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 338$

Beispiel 542-[4-Methyl-6-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-5-nitro-benzoesäurea. 2-Amino-4-methyl-6-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 18a aus 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin, 2-Naphthalinboronsäure, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium, 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und Natriumcarbonat in Dimethoxyethan.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 4:6)

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (235.29)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 236

b. 2-[4-Methyl-6-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-5-nitro-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 49a aus 2-Amino-4-methyl-6-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin, 2-Brom-5-nitro-benzoesäure-methylester, Cäsiumcarbonat, 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und Palladium(II)acetat in Xylol und anschließender Verseifung des so erhaltenen 2-[4-Methyl-6-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-5-nitro-benzoesäure-methylester analog Beispiel 9b mit Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (400.397)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 399

## Beispiel 55

5-Amino-2-[4-methyl-6-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäurea. 2-[4-Methyl-6-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-5-amino-benzoesäure-methylester

0.4 g (0.91 mMol) 2-[4-Methyl-6-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-5-nitro-benzoesäure-methylester werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 250 mg 10%igem Palladium auf Kohle 2 Stunden mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt, wobei mit Petrolether/Ethylacetat (6:4) eluiert wird.

Ausbeute: 0.3 g (71 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (384.44)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 385

b. 5-Amino-2-[4-methyl-6-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-yl-amino]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 9b aus 5-Amino-2-[4-methyl-6-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure-methylester und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (370.41)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 369

Beispiel 565-Acetylamino-2-[4-methyl-6-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-yl-amino]-benzoesäure

0.2 g (0.54 mMol) 2-[4-Methyl-6-(naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-5-amino-benzoesäure-methylester werden in 5 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 0.1 g (0.63 mMol) Acetylchlorid 4 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 12 ml Wasser und 16 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und nach Zugabe von 8 ml (8 mMol) 1 molarer Lithiumhydroxidlösung weitere 6 Stunden gerührt. Danach wird mit Salzsäure neutralisiert und eingedampft. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt, wobei mit Ethylacetat/-Ethanol (7:3) eluiert wird.

Ausbeute: 0.1 g (58 % der Theorie),

$C_{24}H_{20}N_4O_3$  (412.45)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 411$

$(M+H)^+ = 413$

Beispiel 572-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylamino]-5-nitro-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 9b aus 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylamino]-5-nitro-benzoesäure-methylester und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

$C_{20}H_{13}N_3O_4S$  (391.41)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 390$

Beispiel 58

5-Acetylamino-2-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylamino]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 56 aus 5-Amino-2-[4-(naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylamino]-benzoesäure-methylester und Acetylchlorid in Pyridin und anschließender Verseifung mit Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

$C_{22}H_{17}N_3O_3S$  (403.46)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 402$

Beispiel 59

2-[4-(Naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-4-(pyrrolidin-1-ylaminocarbonyl)-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 9b aus 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-4-(pyrrolidin-1-ylaminocarbonyl)-benzoesäure-methylester und Natriumhydroxid in Methanol.

Ausbeute: 32 % der Theorie,

$C_{26}H_{23}N_5O_3$  (453.50)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 452$

$(M+H)^+ = 454$



Beispiel 60

2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylcarbonylamino]-terephthalsäure

Hergestellt analog Beispiel 9b aus 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylcarbonylamino]-terephthalsäure-dimethylester und Kaliumhydroxid in Methanol.

Ausbeute: 32 % der Theorie,

$C_{22}H_{14}N_2O_5S$  (418.43)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 417$

Beispiel 61

2-[4-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure

a. 2-Chlor-4-(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-pyrimidin

Ein Gemisch aus 0.5 g (3.35 mMol) 2,4-Dichlor-pyrimidin, 0.5 g (3.2 mMol) 2,3-Dihydro-1H-isoindol-hydrochlorid und 0.6 ml (3.4 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin wird in 40 ml Dichlormethan 3 Stunden gerührt. Anschließend wird eingedampft, der Rückstand in Ethylacetat/Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt und eingedampft.

Ausbeute: 0.4 g (55 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

b. 2-[4-(2,3-Dihydro-1H-isoindol-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 49a aus 2-Chlor-4-(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-pyrimidin, Anthranilsäure-methylester, Cäsiumcarbonat, Palladium(II)acetat und 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl in Xylol und anschließender Verseifung des

- 72 -

so erhaltenen 2-[4-(2,3-Dihydro-1H-isoindol-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure-methylester mit Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser analog Beispiel 9b.

Ausbeute: 4 % der Theorie,

$C_{19}H_{16}N_4O_2$  (332.36)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 331$

$(M+H)^+ = 333$

#### Beispiel 62

2-[3-(Naphthalin-2-yl)-phenylcarbonylamino]-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 9b aus 2-[3-(Naphthalin-2-yl)-phenylcarbonylamino]-benzoesäuremethylester und Natriumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

$C_{24}H_{17}NO_3$  (367.41)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 366$

$(M+Na)^+ = 390$

$M^+ = 367$

Analog Beispiel 62 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-4-(methyloaminocarbonyl)-benzoesäure

(2) 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-4-(ethylaminocarbonyl)-benzoesäure

(3) 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-4-(propylaminocarbonyl)-benzoesäure

- 73 -

(4) 2-[4-(3-Brom-4-chlor-phenyl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

(5) 2-[4-(4-Brom-3-chlor-phenyl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

(6) 2-[4-(3,4-Dibrom-phenyl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure

### Beispiel 63

#### Tabletten, enthaltend 50 mg Wirkstoff

Wirkstoff	50,0 mg
Calciumphosphat	70,0 mg
Milchzucker	40,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,5 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	200,0 mg

#### Herstellung:

Der Wirkstoff,  $\text{CaHPO}_4$ , Milchzucker und Maisstärke werden mit einer wässrigen PVP-Lösung gleichmäßig befeuchtet. Die Masse wird durch ein 2-mm-Sieb gegeben, im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet und erneut gesiebt.

Nach Zumischen des Schmiermittels wird das Granulat auf einer Tablettiermaschine verpresst.

- 74 -

Beispiel 64Dragées, enthaltend 50 mg Wirkstoff

Wirkstoff	50,0 mg
Lysin	25,0 mg
Milchzucker	60,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Gelatine	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	180,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen Gelatine-Lösung befeuchtet. Nach Siebung und Trocknung wird das Granulat mit Magnesiumstearat vermischt und zu Kernen verpresst.

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung kann Farbstoff zugegeben werden.

Beispiel 65Dragees, enthaltend 100 mg Wirkstoff

Wirkstoff	100,0 mg
Lysin	50,0 mg
Milchzucker	86,0 mg
Maisstärke	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	60,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,2 mg</u>
	350,0 mg

- 75 -

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen PVP-Lösung befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein 1,5-mm-Sieb gegeben und bei 45°C getrocknet. Nach dem Trocknen wird erneut gesiebt und das Magnesiumstearat zuge-mischt. Diese Mischung wird zu Kernen verpreßt.

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung kön-nen Farbstoffe zugegeben werden.

Beispiel 66Kapseln, enthaltend 250 mg Wirkstoff

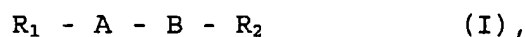
Wirkstoff	250,0 mg
Maisstärke	68,5 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	320,0 mg

Herstellung:

Wirkstoff und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser be-feuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat ge-mischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine-kapseln Größe 1 abgefüllt.

Patentansprüche

## 1. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  eine Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl- $C_{2-4}$ -alkenyl- oder Naphthylgruppe, in denen jeweils die aromatischen Teile durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenylgruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen-, Methylendioxy- oder Ethylendioxybrücke ankondensiert ist,

eine Phenylgruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe ankondensiert ist, die im heteroaromatischen Teil

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

- 77 -

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl- oder Pyronylgruppe, an die jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, wobei in dem vorstehend erwähnten Pyridinring zusätzlich eine Methingruppe in 2- oder 4-Stellung durch eine Hydroxymethingruppe ersetzt sein kann,

A eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Phenylengruppe, in der im aromatischen Teil eine, zwei oder drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte 5-gliedrige Heteroarylengruppe, wobei der heteroaromatische Teil wie vorstehend erwähnt definiert ist,

B eine -HN-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-CS- oder -CS-NH-Gruppe, in denen die -NH-Gruppe jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann, und

R<sub>2</sub> eine durch eine Carboxygruppe substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenylgruppe,

eine durch eine Carboxygruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, in denen jeweils der aromatische Teil durch eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkanoylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkanoylamino- oder Carboxygruppe, durch eine Aminocarbonyl- oder

- 78 -

C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils das Wasserstoffatom der Aminocarbonylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppe ersetzt sein kann, monosubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch eine Carboxygruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 5-gliedrige Heteroarylgruppe wie vorstehend erwähnt definiert ist und

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine durch eine Carboxygruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkenylgruppe bedeuten,

wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen zusätzlich durch einen Rest ersetzt sein können, der in-vivo in eine Carboxygruppe übergeführt wird oder unter physiologischen Bedingungen negativ geladen ist,

und die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Imino- oder Aminogruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Isomere und deren Salze.

2. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der



R<sub>1</sub> eine Phenylgruppe, die durch ein Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenylvinyl-, Benzothiophenyl- oder Naphthylgruppe,

eine Phenylgruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen-, Methylendioxy- oder Ethylendioxybrücke ankondensiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyridinyl- oder Pyronylgruppe, an die jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist, wobei in dem vorstehend erwähnten Pyridinring zusätzlich eine Methingruppe in 2- oder 4-Stellung durch eine Hydroxymethingruppe ersetzt sein kann,

A eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenylen-, Furanylen-, Thiophenylen-, Thiazolylen-, Imidazolylen-, Thiadiazolylen-, Pyridinylen- oder Pyrimidylengruppe mit der Maßgabe, dass die Verknüpfung mit den benachbarten Resten R<sub>1</sub> und B nicht über die o-Stellung der vorstehend erwähnten Aromaten erfolgt,

B eine -HN-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-CS- oder -CS-NH-Gruppe, in denen die -NH-Gruppe jeweils durch eine Methylgruppe substituiert sein kann, und

R<sub>2</sub> eine durch eine Carboxygruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>4-6</sub>-Cycloalkenylgruppe,

- 80 -

eine durch eine Carboxygruppe substituierte Phenylgruppe, die im Phenylteil durch eine Nitro-, Amino-, Acetylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl- oder Pyrrolidinoaminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch eine Carboxygruppe substituierte Naphthyl-, Furan-yl-, Thiophenyl-, Triazolyl- oder Pyridinylgruppe,

eine Aminocarbonylmethylgruppe oder eine durch eine Carboxygruppe substituierte Methyl- oder 1,2-Dimethylvinylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

3. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_1$ ,  $R_2$  und A wie im Anspruch 2 definiert sind und B eine -NH- oder -NH-CO-Gruppe darstellt, wobei die -NH-CO-Gruppe über die -CO-Gruppe mit dem Rest  $R_2$  verknüpft ist,

deren Isomere und deren Salze.

4. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

- 81 -

R<sub>1</sub> eine gegebenenfalls durch ein Chlor-, Brom- oder Iodatom mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Naphthyl- oder (2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-gruppe,

A eine 1,3-Phenylene-, 2,5-Thiazolylen-, 2,4-Pyridinylen-, 2,6-Pyridinylen- oder 2,4-Pyrimidylengruppe,

B eine -NH- oder -NH-CO-Gruppe darstellt, wobei die -NH-CO-Gruppe über die -CO-Gruppe mit dem Rest R<sub>2</sub> verknüpft ist,

R<sub>2</sub> eine 2-Carboxy-cyclopent-2-enyl-, 2-Carboxy-cyclohex-2-enyl-, 3-Carboxy-thien-2-yl- oder 2-Carboxy-1,2-dimethyl-vinylgruppe oder

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Nitrogruppe monosubstituierte 2-Carboxy-phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

- 82 -

5. Folgende Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-benzoesäure,

(b) 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-thiazol-2-ylaminocarbonyl]-cyclopent-1-en-carbonsäure und

(c) 2-[4-(Naphthalin-2-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure

sowie deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer Hemmwirkung auf die Telomerase,

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

- 83 -

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a. Umsetzung eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

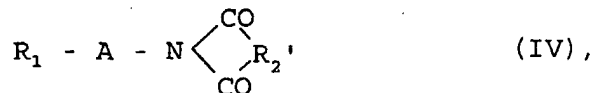


in denen

$R_1$ ,  $R_2$  und A wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,

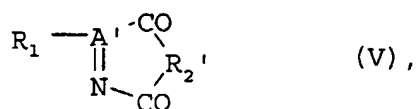
einer der Reste U oder V eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Aminogruppe und der andere der Reste U oder V eine Carboxygruppe bedeuten, oder deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, dass die Carboxygruppe des Restes  $R_2$  in 2-Stellung steht, und B eine -NHCO-Gruppe darstellt, wobei die Carbonylgruppe des Restes B mit dem Rest  $R_2$  verbunden ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



oder der allgemeinen Formel

- 84 -



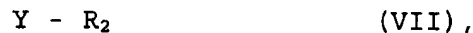
in denen

$R_1$  und A wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,  $R_2'$  die für  $R_2$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen mit Maßgabe aufweist, dass die von dem Carboxysubstituenten stammende Carbonylgruppe des Restes  $R_2$  in 2-Stellung steht, und  $A'$  die für A in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, dass A ein Stickstoffatom enthält, das mit der Carbonylgruppe verknüpft ist, hydrolysiert wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

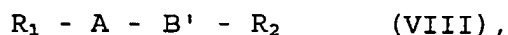


in denen

$R_1$ ,  $R_2$  und A wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, einer der Reste X oder Y eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Aminogruppe und der andere der Reste X oder Y eine Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

- 85 -

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine gegebenenfalls am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte -NHCS- oder -CS-NH-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

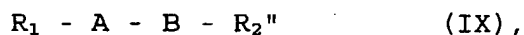


in der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und A wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

B' eine gegebenenfalls am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe bedeutet, mit einem Schwefeleinführenden Mittel umgesetzt wird oder

e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> die für R<sub>2</sub> in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, dass der Carboxysubstituent durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub>, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

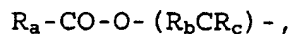
R<sub>2</sub>'' die für R<sub>2</sub> in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, dass diese durch eine Carboxygruppe substituiert ist, oder dessen Alkalisalz mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 86 -

in der

R eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>3-9</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei der C<sub>5-8</sub>-Cycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, eine C<sub>5-8</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-, C<sub>3-5</sub>-Alkenyl-, Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenyl-, C<sub>3-5</sub>-Alkinyl- oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinylgruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, eine C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, eine Bicycloalkylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranylgruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel



in der

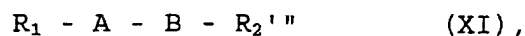
R<sub>a</sub> bis R<sub>c</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,

und Z eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder



- 87 -

f. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine Carboxygruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1$ , A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

$R_2'$  die für  $R_2$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, dass  $R_2$  durch eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert ist, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder Thermolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechend acylierte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

THIS PAGE BLANK (USPIC)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**